

## Sažetak javnog izvješća o ocjeni dokumentacije o lijeku

### Cefotaksim-CNP 1 g prašak za otopinu za injekciju/infuziju Cefotaksim-CNP 2 g prašak za otopinu za injekciju/infuziju (cefotaksim)

Ovaj dokument objašnjava kako je lijek Cefotaksim-CNP ocijenjen, kao i koji su uvjeti za njegovu primjenu. Nije mu svrha dati detaljne upute o primjeni lijeka Cefotaksim-CNP.

Detaljne upute o primjeni lijeka Cefotaksim-CNP, bolesnici mogu pročitati u uputi o lijeku ili se obratiti svom liječniku ili ljekarniku.

#### Što je Cefotaksim-CNP i za što se koristi?

Cefotaksim-CNP je generički lijek. To znači da je Cefotaksim-CNP esencijalno sličan referentnom lijeku *Claforan 1,0 g powder for solution for injection/infusion*, *Claforan 2,0 g powder for solution for injection/infusion* koji je već odobren u Europskoj uniji. Referentni lijek je onaj za kojeg je u odgovarajućim kliničkim ispitivanjima dokazano da je djelotvoran i siguran, te je već najmanje deset godina u primjeni na tržištu Europske unije. Generički lijek je lijek koji sadrži iste djelatne tvari u istoj količini kao referentni lijek te dolazi u istom obliku kao referentni lijek. Iako generički lijek ima različit naziv u odnosu na referentni lijek, sigurnost i djelotvornost generičkog i referentnog lijeka moraju biti jednake.

Cefotaksim-CNP je lijek koji se koristi za liječenje bakterijskih infekcija.

Koristi se kod teških infekcija uzrokovanih bakterijama osjetljivim na cefotaksim:

- Infekcije dišnih puteva,
- Infekcije grla, nosa i uha,
- Infekcije bubrega i mokraćnog sustava,
- Infekcije kože i mekih tkiva,
- Infekcije kostiju i zglobova,
- Infekcije spolnih organa (uključujući gonoreju),
- Infekcije trbušne šupljine (uključujući upalu potrbušnice - peritonitis),
- Infekcije moždanih ovojnica (meningitis),
- Lajmska boreliozna (pogotovo stupnjevi II i III) (bolest prvenstveno uzrokovana ubodom krpelja)
- Trovanje krvi (sepsa)
- Infekcija endokarda i srčanih zalistaka (endokarditis)

kao i za prevenciju infekcija tijekom kirurških zahvata u slučajevima povišenog rizika razvoja infekcija u pacijenta.

#### Kako djeluje Cefotaksim-CNP?

Cefotaksim-CNP pripada skupini antibiotika koji se nazivaju cefalosporini, a djeluje tako da ubija bakterije koje uzrokuju infekcije.

### **Kako se primjenjuje Cefotaksim-CNP?**

Cefotaksim-CNP je prašak za otopinu za injekciju/infuziju i primjenjuje ga liječnik ili medicinska sestra.

Može se dati sporom injekcijom u venu (u trajanju od 3 do 5 minuta), kao kratkotrajna infuzija u venu (u trajanju otprilike 20 minuta) ili kao kontinuirana infuzija u venu (u trajanju otprilike 50 do 60 minuta) te injekcijom u mišić stražnjice.

Cefotaksim-CNP prije primjene priprema bolničko osoblje.

Liječnik će odlučiti o ispravnoj dozi lijeka Cefotaksim-CNP. Doziranje, način primjene i vremenski razmak između primjene injekcija ili infuzija ovise o težini infekcije, osjetljivosti uzročnika i stanju bolesnika.

Uobičajena doza u odraslih i adolescenata starijih od 12 godina iznosi 1 do 2 g cefotaksima svakih 12 sati. U težim slučajevima, dnevna doza se može povisiti do 12 g. Dnevne doze do 6 g mogu se primijeniti podijeljene na najmanje dvije pojedinačne doze u razmaku od 12 sati. Više dnevne doze moraju se primijeniti podijeljene na najmanje 3 do 4 pojedinačne doze u razmaku od 8, odnosno 6 sati.

Ovaj lijek izdaje se samo na liječnički recept.

### **Kako je dokazana sigurnost i djelotvornost lijeka Cefotaksim-CNP?**

Budući da je Cefotaksim-CNP generički lijek koji se primjenjuje u obliku injekcije ili infuzije i sadrži istu djelatnu tvar kao i referentni lijek za kojeg su provedena odgovarajuća ispitivanja kojima je dokazana sigurnost i djelotvornost, dodatna ispitivanja za Cefotaksim-CNP nije bilo potrebno provesti.

### **Koje su moguće nuspojave lijeka Cefotaksim-CNP?**

Budući da je Cefotaksim-CNP generički lijek, njegove koristi i moguće nuspojave smatraju se jednakima referentnom lijeku.

Kao i svi drugi lijekovi, Cefotaksim-CNP može izazvati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

U slučaju pojave neke od sljedećih ozbiljnih nuspojava, potrebno je odmah obavijestiti liječnika ili medicinsko osoblje i prekinuti s primjenom cefotaksima jer će biti potrebna hitna liječnička intervencija:

- Konvulzije
- Teške reakcije preosjetljivosti. Ako osjećate oticanje usta ili lica, stezanje u prsima, vrtoglavicu, neugodu ili slabost, to mogu biti znakovi takve reakcije preosjetljivosti.
- Ozbiljne kožne reakcije s mjehurima, osipom i/ili ljuštenjem kože (multiformni eritem, Steven-Johnson sindrom, toksične epidermalna nekrolize ili akutnog gnojnog osipa)
- Teški, dugotrajni proljev koji može biti životno ugrožavajući
- Raspadanje crvenih krvnih stanica (hemolitička anemija), pri čemu je urin smečkasto-crvene boje

- Zatajenje rada bubrega

U slučaju pojave neke od sljedećih ozbiljnih nuspojava, potrebno je odmah obavijestiti liječnika ili medicinsko osoblje jer će vjerojatno biti potrebna liječnička intervencija:

- Žutica kao znak moguće upalne bolesti jetre (hepatitis)
- Značajno sniženje određenog broja bijelih krvnih stanica (agranulocitoza), koje se očituje pojavom akutnih znakova infekcija kao i upalama u ustima, nosu, grlu, genitalnom i analnom području
- Značajno sniženje broja svih krvnih stanica kao i supresija koštane srži. Pritom se mogu javiti akutni znakovi infekcije i upale (vidjeti gore), krvarenja, krvni podljevi (zbog smanjenja broja krvnih pločica), umor, bljedilo ili nedostatak zraka (zbog smanjenja broja crvenih krvnih zrnaca)

Sljedeće nuspojave se mogu javiti kod primjene ovog lijeka:

*Vrlo često (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba):*

- Bol na mjestu injekcije, otvrdnuće nakon primjene u mišić

*Često: (mogu se javiti u manje od 1 na 10 osoba):*

- Tegobe sa zglobovima (npr. oticanje zglobova)

*Rijetke nuspojave (mogu se javiti u manje od 1 na 1000 osoba):*

- Povišenje broja eozinofilnih krvnih stanica (eozinofilija)
- Sniženje broja krvnih pločica (trombocitopenija) i određenih bijelih krvnih stanica (leukopenija, granulocitopenija)
- Jarisch-Herxheimerova reakcija (pogledajte niže za objašnjenje)
- Proljev
- Gubitak apetita
- Povišenje razine bilirubina i/ili jetrenih enzima u krvi
- Alergijska reakcija u obliku crvenila kože, koprivnjače, svrbež
- Smanjenje bubrežne funkcije, porast koncentracija kreatinina i ureje u krvi
- Vrućica
- Upalne reakcije na mjestu primjene lijeka uključujući upale vene

*Učestalost niže navedenih nuspojava je nepoznata (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka):*

- Naknadne infekcije bakterijama ili gljivicama (npr. u ustima ili rodnicima)
- Smanjenje broja određenih bijelih krvnih stanica (neutropenija)
- Lupanje srca, nepravilni otkucaji srca (nakon brze injekcije lijeka kroz centralni venski kateter)
- Pobuđenost središnjeg živčanog sustava, poremećaj svijesti, poremećaji kretanja, trzaji mišića (osobito kod oštećenja bubrežne funkcije)
- Glavobolja
- Vrtoglavica
- Mučnina, povraćanje, bol u truhu
- Upala bubrega (intersticijski nefritis)
- Osjećaj vrućine ili mučnine tijekom brze injekcije u venu

Jarisch-Herxheimerova reakcija: Može se razviti na početku liječenja infekcija izazvanih spirohetama (npr. Borelioze) i biti praćena vrućicom, groznicom, glavoboljom i bolovima u zglobovima. Simptomi: kožni osip, svrbež, vrućica, leukopenija, povišenje jetrenih enzima, otežano disanje, bolovi u zglobovima. Ovi simptomi djelomično odgovaraju simptomima osnovne bolesti liječenih pacijenata.

### **Na koji način je Cefotaksim-CNP odobren?**

HALMED je ocjenom dokumentacije o lijeku utvrdio da je lijek Cefotaksim-CNP odgovarajuće farmaceutske kakvoće i istovjetan referentnom lijeku *Claforan*. Stoga je HALMED zaključio da je, kao i kod referentnog lijeka, korist primjene lijeka Cefotaksim-CNP veća od rizika te je sukladno zahtjevima Europske unije i Zakonu o lijekovima (NN 76/13. i 90/14.) odobrio stavljanje predmetnog lijeka u promet.

### **Koje su mjere poduzete kako bi se osigurala sigurna i učinkovita primjena lijeka Cefotaksim-CNP?**

Kako bi se osiguralo da se Cefotaksim-CNP koristi što sigurnije razvijen je Plan upravljanja rizicima. Na temelju tog plana, uvrštene su sigurnosne informacije u sažetak opisa svojstava lijeka i uputu o lijeku za Cefotaksim-CNP, uključujući odgovarajuće mjere opreza koje trebaju slijediti zdravstveni djelatnici i bolesnici.

Sve sigurnosne informacije kontinuirano se prate. Nadalje, sve nuspojave koje HALMED-u prijavljuju bolesnici i zdravstveni djelatnici kontinuirano će se pratiti i pregledavati.

### **Ostale informacije o lijeku Cefotaksim-CNP**

Rješenje o odobrenju za stavljanje lijeka Cefotaksim-CNP 1 g prašak za otopinu za injekciju/infuziju i Cefotaksim-CNP 2 g prašak za otopinu za injekciju/infuziju u promet u Republici Hrvatskoj dano je 11. travnja 2017. godine.

Cjelovito javno izvješće o ocjeni dokumentacije o lijeku nalazi se u nastavku ovog Sažetka.

Za više informacija o liječenju lijekom Cefotaksim-CNP, pročitajte uputu o lijeku (na internetskim stranicama HALMED-a u dijelu Lijekovi/ Baza lijekova) ili kontaktirajte svog liječnika ili ljekarnika.

Ovaj Sažetak je zadnji puta revidiran u srpnju 2017.

# **Javno izvješće o ocjeni dokumentacije o lijeku**

## **Znanstvena rasprava**

**Cefotaksim-CNP 1 g prašak za otopinu za  
injekciju/infuziju**

**Cefotaksim-CNP 2 g prašak za otopinu za  
injekciju/infuziju (cefotaksim)**

**Datum: Srpanj 2017.**

## I. UVOD

Na temelju ocjene kakvoće, sigurnosti primjene i djelotvornosti lijeka, Agencija za lijekove i medicinske proizvode Republike Hrvatske (HALMED) izdala je Rješenje o odobrenju za stavljanje u promet lijeka Cefotaksim-CNP 1 g prašak za otopinu za injekciju/infuziju i Cefotaksim-CNP 2 g prašak za otopinu za injekciju/infuziju, nositelja odobrenja CNP Pharma GmbH, dana 11. travnja 2017. godine.

Ovaj lijek indiciran je za liječenje teških infekcija uzrokovanih bakterijama osjetljivim na cefotaksim:

- Infekcije dišnog trakta
- Infekcije grla, nosa i uha
- Infekcije bubrega i urinarnog trakta
- Infekcije kože i mekih tkiva
- Infekcije kostiju i zglobova
- Genitalne infekcije, uključujući gonoreju
- Infekcije abdominalne šupljine (uključujući i peritonitis)
- Meningitis
- Lajmska bolest (osobito stadiji II i III)
- Sepsa
- Endokarditis.

Cefotaksim-CNP je indiciran i kao perioperativna profilaksa u slučajevima povišenog rizika razvoja infekcija u pacijenata.

Pri primjeni Cefotaksima-CNP potrebno je uzeti u obzir službene smjernice o pravilnom korištenju antibakterijskih lijekova.

Sveobuhvatan opis indikacija i doziranja dan je u sažetku opisa svojstava lijeka.

Lijek pripada skupini cefalosporinskih antibiotika treće generacije.

Mehanizam djelovanja cefotaksima temelji se na inhibiciji sinteze bakterijske stanične stijenke (u fazi rasta) inhibicijom penicilin-vezujućih proteina (PBP; engl. *penicillin-binding proteins*) kao npr. transpeptidaze. To rezultira baktericidnim učinkom.

Odobrenje za stavljanje u promet lijeka Cefotaksim-CNP 1 g prašak za otopinu za injekciju/infuziju i Cefotaksim-CNP 2 g prašak za otopinu za injekciju/infuziju dano je na temelju članka 29. Zakona o lijekovima (NN 76/13 i 90/14.).

Zahtjev za davanje odobrenja za stavljanje lijeka u promet temeljen je na dokazu da je predmetni lijek generički lijek referentnog lijeka *Claforan 1,0 g powder for solution for injection/infusion* i *Claforan 2,0 g powder for solution for injection/infusion* nositelja odobrenja Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, odobrenog 1985. godine u Njemačkoj.

## II. PODACI O KAKVOĆI LIJEKA

### II.1 Uvod

Cefotaksim-CNP je prašak za otopinu za injekciju/infuziju, pakiran u bezbojnu staklenu bočicu (vrsta I) od 15 ml s gumenim brombutilnim čepom, aluminijskom kapicom i plastičnim *flip-off* poklopcem. Svaka kutija sadrži 10 bočica s praškom.

### II.2 Djelatna tvar

Djelatna tvar je cefotaksimnatrij, opisana u Europskoj farmakopeji.

Cefotaksimnatrij je bijeli ili slabo žućkasti prašak, higroskopan. Dobro je topljiv u vodi, umjereno topljiv u metanolu.

Za djelatnu tvar korištena je CEP procedura. Kada je djelatna tvar obuhvaćena monografijom Europske farmakopeje, proizvođači djelatne tvari mogu aplicirati za Ovjernicu o prikladnosti monografije Europske farmakopeje (CEP) koju izdaje Europsko ravnateljstvo za kakvoću lijekova Vijeća Europe (EDQM).

Ovjernica o prikladnosti monografije Europske farmakopeje osigurava da je kakvoća djelatne tvari u skladu sa zahtjevima Europske farmakopeje te zamjenjuje relevantne podatke u odgovarajućim dijelovima dokumentacije o kakvoći djelatne tvari.

Za podatke o proizvodnji djelatne tvari proizvođač se poziva na CEP, a dodatno su priloženi i sažeti podaci o proizvodnji cefotaksima. Postupak sterilizacije provodi sterilnom filtracijom, a navedeni postupak je ocijenjen i odobren tijekom izdavanja Ovjernice. S obzirom da se postupak dobivanja sterilnog cefotaksimnatrija smatra dijelom proizvodnje lijeka, proizvođač je priložio detaljne podatke o tom dijelu proizvodnje kao i o validaciji postupka proizvodnje koji su ocijenjeni odgovarajućima.

Zahtjev kakvoće proizvođača lijeka za djelatnu tvar cefotaksimnatrij, sterilni je odgovarajući; uključena su sva ispitivanja propisana monografijom Europske farmakopeje i Ovjernicom Europske farmakopeje. Dostavljeni su certifikati analize proizvođača lijeka za tri serije djelatne tvari. Svi rezultati su unutar granica definiranih zahtjevom kakvoće.

S obzirom da Ovjernica ne navodi period retestiranja djelatne tvari, u dokumentaciji je naveden rok valjanosti djelatne tvari od dvije godine, a proizvođač lijeka obavezan je ispitati kakvoću djelatne tvari neposredno prije proizvodnje lijeka..

### II.3 Lijek

Cefotaksim-CNP je bijeli do svijetlo žuti prašak pakiran u bezbojnu staklenu bočicu (vrsta I) od 15 ml s gumenim brombutilnim čepom, aluminijskom kapicom i plastičnim *flip-off* poklopcem.

Lijek ne sadrži pomoćne tvari.

Dostavljeni su odgovarajući podaci o razvoju lijeka. Lijek je razvijen kao ekvivalent referentnom lijeku *Claforan*, proizvođača Sanofi-Aventis i istog je kvalitativnog i

kvantitativnog sastava kao referentni lijek. S obzirom da je lijek otopina u trenutku primjene, ispitivanje bioekvivalencije opravdano nije provedeno.

Proizvodni postupak je adekvatno opisan te su navedeni kritični parametri u proizvodnji za koje je potrebno provoditi procesnu kontrolu. Dostavljeni su odgovarajući podaci o validaciji proizvodnog postupka.

Proizvođač lijeka je zahtjev kakvoće lijeka definirao u skladu s Ph. Eur. monografijom za cefotaksimnatrij s obzirom da lijek ne sadrži pomoćne tvari. Granicu za pojedinačna nepoznata onečišćenja proizvođač je propisao u skladu sa smjernicom za antibiotike (EMA/CHMP/CVMP/QWP/199250/2009). Uz zahtjeve propisane farmakopejom proizvođač dodatno ispituje vrijeme otapanja praška, ujednačenost doznih jedinica, onečišćenja česticama (vidljive čestice i čestice ispod granica vidljivosti) i sterilnost. Zahtjevom kakvoće obuhvaćena su ispitivanja svih parametara relevantnih za navedeni farmaceutski oblik.

Priložen je opis analitičkih metoda za sva propisana ispitivanja te odgovarajući podaci o validacijama metoda.

Dostavljeni su certifikati analize za obje jačine lijeka Cefotaksim-CNP. Svi rezultati su u skladu s predloženim zahtjevom kakvoće.

Ispitivanje stabilnosti provedeno je na tri pilotne serije lijeka u skladu s ICH Q1A smjernicom. Temeljem priloženih rezultata ispitivanja stabilnosti prihvaćen je predloženi rok valjanosti lijeka od 24 mjeseca uz čuvanje lijeka na temperaturi ispod 25 °C u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Ispitivanje stabilnosti lijeka u primjeni provedeno je otapanjem praška Cefotaksim-CNP s kompatibilnim otapalima: vodom za injekcije, 5%-tnom otopinom glukoze, 0,9%-tnom otopinom NaCl i 1%-tnom otopinom lidokaina (samo za intramuskularnu primjenu). Temeljem dobivenih rezultata, kemijska i fizikalna stabilnost pripremljenih otopina je 3 sata na temperaturi 25°C i 6 sati na temperaturi 2-8°C. S mikrobiološkog stajališta, pripremljenu otopinu treba upotrijebiti odmah.

Podaci o stabilnosti pripremljenih otopina uključeni su u odobreni sažetak opisa svojstava lijeka.

### III. NEKLINIČKI PODACI

Cefotaksim-CNP je generički lijek referentnog lijeka *Claforan* te nisu dostavljeni novi neklinički podaci o farmakologiji, farmakokinetici i toksikologiji što je opravdano za ovaj tip zahtjeva.

#### **Procjena rizika koju lijek može imati na okoliš (*Environmental risk assessment, ERA*)**

Podnositelj zahtjeva obrazložio je da, s obzirom da lijek Cefotaksim-CNP sadrži djelatnu tvar cefotaksim koja je na tržištu zemalja članica Europske unije prisutna oko 30 godina, nije potrebna nova procjena rizika za okoliš. Nadalje, cefotaksim je vrlo hidrofilan i posjeduje snažna higroskopna svojstva, te je malo vjerojatno da bi se mogao bioakumulirati.

### IV. KLINIČKI PODACI

Prema smjernici *Note for Guidance on the Investigating of Bioavailability and Bioequivalence* (CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/ Corr \*\*), za lijekove koji su pri primjeni vodene otopine,

Javno izvješće o ocjeni dokumentacije o lijeku



a sadrže istu djelatnu tvar u istoj koncentraciji kao i referentni lijek nije potrebno provesti ispitivanje bioekvivalencije. Lijekovi Cefotaksim-CNP 1 g prašak za otopinu za injekciju/infuziju i Cefotaksim-CNP 2 g prašak za otopinu za injekciju/infuziju imaju jednak kvalitativni i kvantitativni sastav kao i referentni lijek pa se mogu smatrati terapijskim ekvivalentom jednake djelotvornosti i sigurnosti kao i referentni lijek. U skladu s time, podnositelj zahtjeva nije predao klinička ispitivanja već se klinička dokumentacija temelji na literaturnim referencama.

#### **Farmakovigilancijski sustav**

Podnositelj zahtjeva je dostavio dokaz da raspolaže lokalnom odgovornom osobom za farmakovigilanciju i Sažetak opisa farmakovigilancijskog sustava (PSMF).

Dostavljeni Sažetak opisa farmakovigilancijskog sustava zadovoljava formu propisanu smjernicom *Guideline on good pharmacovigilance practices* (GVP) Modul I.

#### **Plan upravljanja rizikom (*Risk Management Plan, RMP*)**

Podnositelj zahtjeva dostavio je Plan upravljanja rizikom u skladu sa smjernicom *Guideline on good pharmacovigilance practices* (GVP) Modul V, opisujući farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije kojima će identificirati, karakterizirati, spriječiti ili minimalizirati rizike vezane uz lijek Cefotaksim-CNP.

## **V. ISPITIVANJE RAZUMLJIVOSTI UPUTE O LIJEKU**

Razumljivost upute o lijeku prihvaćena je na temelju ocjene veznog izvješća koje je izrađeno povezivanjem na rezultate ispitivanja razumljivosti provedenog na sličnoj uputi o lijeku za *Cefotaxim IPP 1 g/ 2 g powder for solution for injection or infusion*, koje je prethodno prihvaćeno u Europskoj uniji.

## **VI. UKUPAN ZAKLJUČAK, OMJER KORISTI I RIZIKA I PREPORUKE**

Lijek Cefotaksim-CNP odgovarajuće je farmaceutske kakvoće i generički je lijek referentnog lijeka *Claforan* čija je djelotvornost i sigurnost primjene dokazana.

S obzirom da se Cefotaksim-CNP primjenjuje u obliku injekcije ili infuzije i sadrži istu djelatnu tvar u istoj koncentraciji kao i referentni lijek nije bilo potrebno provesti ispitivanje bioekvivalencije.

Sažetak opisa svojstava lijeka, uputa o lijeku i označivanje lijeka napisani su u skladu s važećom Uputom o sadržaju i načinu prilaganja informacija o lijeku u nacionalnom postupku i u skladu su s referentnim lijekom.

Na temelju dostavljene dokumentacije HALMED je izdao odobrenje za stavljanje u promet lijeka Cefotaksim-CNP 1 g prašak za otopinu za injekciju/infuziju i Cefotaksim-CNP 2 g prašak za otopinu za injekciju/infuziju 11. travnja 2017. godine.